Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Über den Einfluß von ionisierenden Strahlen und Zytostatika auf die Entstehung therapiebedingter Herzschädigungen beim Morbus Hodgkin und Mediastinaltumoren.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sibylle Müller-Schwefe geb. Knaps
aus Isny

1977

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Über den Einfluß von ionisierenden Strahlen und Zytostatika auf die Entstehung therapiebedingter Herzschädigungen beim Morbus Hodgkin und Mediastinaltumoren.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sibylle Müller-Schwefe geb. Knaps
aus Isny

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr.R.Lempp
1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-P.Heilmann
(Professor Dr. W.Frommhold)
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K.Wilms

I N H A L T

I. EINLEITUNG 1

II. KRANKENGUT und THERAPIE 3

1. Patienten

2. Strahlentherapie 4

3. Zytostatische Terapie 5

III. METHODEN

1. Herzvermessung 7

2. Veränderungen im Elektrokardiogramm 8

3. Klinischer Verlauf 9

4. Auswertung 9

IV. ERGEBNISSE

A. Beschreibung

1. Perikardaffektionen 12

2. Herz-Thorax-Quotient

3. EKG-Veränderungen

4. Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers um mehr als 1,5 cm 27

5. Kein Befund 30

B. Auswertung

1. Einfluß der Therapie

a) Vergleich der einzelnen Kriterien 32

1.) Perikardaffektion

2.) HT-Quotient 34

3.) EKG-Veränderungen 35

4.) Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers um mehr als 1,5 cm 38

b) Vergleich der Häufigkeit von Patienten mit Veränderungen 39

c) Vergleich der gesamten Begleitreaktionen 40

2. Einfluß anderer Faktoren auf die beobachteten Befunde

a) Eingestrahlte Herddosis 40

b) Maximale Dosis 44

c) Lebensalter der Patienten 44

d) Erkrankungsdauer der Patienten 47

e) Vorbelastung 50

f) Befall mediastinaler Lymphknoten 52

V. DISKUSSION

A. Einfluß der zytostatischen Therapie 53

B. Einfluß anderer Faktoren 59

VI. ZUSAMMENFASSUNG 63

VII. LITERATURVERZEICHNIS 64

I. EINLEITUNG

Über Strahlenschäden am Herzmuskel liegt eine Fülle von Literatur vor, nachdem 1916 BECK und HIRSCH (2) zum ersten mal über Veränderungen an Herz und Gefäßen bei Bestrahlungen dieser Organe berichteten, nachdem COUTARD und LAVEDAN (14) 1922 aus ihren klinischen Beobachtungen auf eine Herzschädigung hinwiesen und SCHWEIZER (41) 1924 in seiner Arbeit über "Spezifische Röntgenschädigung des Herzmuskels" pathologisch-anatomische Untersuchungen über seiner Ansicht nach strahlenspezifische Veränderungen des Herzmuskels vorlegte.

Etwas später lenkte FAUST (17) die Aufmerksamkeit auf Strahlenschädigungen des Perikards mit seinem Bericht über einen 16 jährigen Patienten, der nach Bestrahlung eines Teratoms an einer Perikarditis fibrinosa ad exitum kam. Nach der darauf einsetzenden Diskussion kann heute der Zusammenhang zwischen Mediastinalbestrahlung und Perikarditis als gesichert gelten (KOLAR(31), COHN(12), STEWART(44), PIERCE(36), FAJARDO(16), KAGAN(26), FEIGENBAUM(48), KANETAKE(27) und VAETH(48)).

Über die Manifestation radiogen bedingter Veränderungen im Elektrokardiogramm wurden zahlreiche Arbeiten vorgelegt; die Diskussion über den Charakter der EKG-Veränderungen und über ihr Ausmaß ist noch nicht abgeschlossen.

Auch darüber, ob und in welchem Ausmaß weitere Faktoren, wie z.B. das Alter der Patienten, die bekannte Strahlenwirkung beeinflussen, sind die Ansichten kontrovers.

Bei der Kombination von Bestrahlung und Chemotherapeutika, die seit einigen Jahren bei bestimmten Tumoren und malignen Lymphomen, z.B. bei M. Hodgkin, angewendet wird, stellt sich die Frage nach dem zusätzlichen Einfluß der verwendeten

Chemothearpeutika auf die bekannten Nebenwirkungen der Bestrahlung, da von einigen Chemotherapeutika, z.B. von Adriamycin (37), eine kardiotoxe Wirkung bekannt geworden ist. Es wurde deshalb an einem ausgewählten Krankengut des Strahleninstituts der Universität Tübingen eine Untersuchung über Nebenwirkungen nach Bestrahlung und, im Vergleich dazu, über Nebenwirkungen nach Bestrahlung und zytostatischer Therapie durchgeführt.

II. KRANKENGUT UND THERAPIE

1. Patienten

Untersucht wurden 83 Patienten im Alter von 17 bis 75 Jahren, die zwischen 1969 und 1975 wegen einer Lymphogranulomatose oder eines Mediastinaltumors im Bereich des Mediastinums bestrahlt wurden und bei denen mit Sicherheit ein Teil des Herzens im Bestrahlungsfeld lag.

Bei den Patienten handelte es sich um 37 Frauen (44%) und 46 Männer (56%). 63 Kranke (76%) litten an Lymphogranulomatose (30 Frauen = 36%, 33 Männer = 40%).
Aus dieser Gruppe verstarben 4 Patientinnen im Alter von 30, 32,36 und 56 Jahren und 6 Patienten im Alter von 26, 49, 52, 58, 60 und 61 Jahren zwischen 1 Monat und 4 Jahren nach der Strahlentherapie; 8 von diesen Kranken wurden zytostatisch behandelt.
Die anderen 20 Patienten (24%) (7Frauen = 8%, 13 Männer = 15%) hatten einen Mediastinaltumor. Im einzelnen handelte es sich um 4 Fälle mit Karzinommetastasen, 6 Fälle mit Thymom, je 2 Patienten mit Lymphosarkom und Retikulosarkom und je 1 Patient mit malignem Lymphom, Teratom und Neurofibrom. In 3 Fällen konnte der Befund nicht näher ge - klärt werden.
Von diesen Kranken starben zwischen 2 Monaten und 1 Jahr nach der Bestrahlung eine 66 jährige Patientin und 4 Patienten (52,54,62 und 69 Jahre alt); zytostatisch behandelt wurden 3 dieser Tumorpatienten. (S. TAB. 1).

STRAHLENTHERAPIE		STRAHLENTHERAPIE + ZYTOSTATIKA	
Lymphogranulomatose	30	Lymphogranulomatose	33
m 15 (+ 1)[1]		m 18 (+ 5)	
w 15 (+ 1)		w 15 (+ 3)	
Mediastinaltumor	12	Mediastinaltumor	8
m 7 (+ 1)		m 6 (+ 3)	
w 5		w 2 (+ 1)	

TABELLE 1: Patientenzahl, Erkrankung und Therapie
1) "+" verstorben

2. Strahlentherapie

a) Patienten mit Lymphogranulomatose

Die Bestrahlung der an Lymphogranulomatose erkrankten Patienten erfolgte nach dem Schema von MUSHOFF (35), das zum Teil gering variiert wurde. 28 Patienten wurden mit Kobalt 60 über ein ventrales Stehfeld bestrahlt.
In 3 Fällen wurde mit 8 MV Röntgenstrahlen , in 2 mit 17 MV Röntgenstrahlen behandelt. Bei 30 Patienten kamen beide Strahlenquellen zur Anwendung.

Die Einzeldosen lagen bei 200 R Herddosis, die Gesamtdosis zwischen 2 ooo R und 8 OOO R, 53 mal betrug sie 4 OOO RHD.

Die Bestrahlung erfolgte in der Regel täglich außer Samstag und Sonntag; die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 4-6 Wochen.

b) Patienten mit Mediastinaltumoren

Die Mediastinaltumoren wurden in 8 Fällen mit Kobalt 60 über ein ventrales Stehfeld bestrahlt, in 2 Fällen über ein Pendelfeld. Die Herddosen lagen zwischen 4 000 R und 6 000 R. Mit ultraharten Röntgenstrahlen wurden 5 Patienten bestrahlt, 3 über ein ventrales Stehfeld, 2 über ein Gegenfeld.
Bei 5 Patienten kamen beide Strahlenarten zur Anwendung. Die Herddosen lagen zwischen 4 000 R und 9 000 R, der Mittelwert aller Herddosen bei 5 000 R. Die Einzeldosen betrugen zwischen 200 und 300 RHD.

3. Zytostatische Therapie

a) Patienten mit Lymphogranulomatose

Von den 63 an Lymphogranulomatose erkrankten Patienten erhielten 33 zusätzlich zur Bestrahlung eine zytostatische Therapie:

1) In 18 Fällen wurden Zytostatika gegeben, nachdem ein Stadium III der Grundkrankheit (Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells) oder Stadium IV (Organbefall) nachgewiesen worden war. 16 von diesen Patienten erhielten eine zytostatische Kombinationstherapie (s.u.), 2 Patienten wurden mit einer Monotherapie behandelt.

2) Aus anderer Ursache wurde bei 3 Patienten eine zytostatische Behandlung eingeleitet (2 mal einfach, einmal Kombinationstherapie).

3) Vor der Strahlenbehandlung hatten 12 Patienten schon einmal Zytostatika bekommen; bei 7 von ihnen mußte diese Therapie nach der Bestrahlung wieder aufgenommen werden.

Chemotherapie: Die kombinierte Chemotherapie wurde nach einem von WILMANNS und WILMS (49, 50) modifizierten De-Vita-Schema in der Medizinischen Univ. Klinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II, Vorstand Prof.Dr. H.D. Waller, durchgeführt.

Zur Induktionsbehandlung wurden Vincristin oder Vinblastin (Velbe^{R}), Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), Procarbazin (Natulan^{R}) und Prednisolon (Decortin^{R}, Hostacortin^{R}) angewendet.

Abhängig von Krankheitsverlauf und individueller Verträglichkeit (Vincristin-Polyneuropathie, Leukopenie, Thrombopenie) wurden 1 - 4 Kuren mit wöchentlichen Kurzinfusionen von Vincristin und Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) und täglichen oralen Gaben von Procarbazin (Natulan^{R}) und Prednisolon durchgeführt. Die Prdnisolondosis wurde vom 16. Behandlungstag an langsam reduziert.

Die Intervalle zwischen den Kuren betrugen 6 - 8 Wochen oder länger und wurden mit Vinblastin (Velbe^{R}) oder Procarbazin (Natulan^{R}) überbrückt.

Zur Erhaltungstherapie wurde Vinblastin (Velbe^{R}) gegeben.

Die zytostatische Behandlung vor der Bestrahlung wurde -soweit Angaben vorlagen- in 1 Fall mit einer Kombinationstherapie durchgeführt. 1 Patient erhielt Sunalost, 7 Patienten je eines der oben aufgeführten Medikamente und 3 Patienten mehrere der Präparate.

b) Patienten mit Mediastinaltumoren

8 der 20 Patienten mit einem Mediastinaltumor wurden mit einer zytostatischen Kombinationstherapie behandelt, 4 Patienten mit einer Monotherapie. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug hier nur knapp 5 Monate.

III. METHODEN

1. Herzvermessung

a) Herztransversaldurchmesser

Bei allen Patienten wurden in regelmäßigen Abständen Thoraxkontrollaufnahmen angefertigt; zuerst in monatlichen Abständen, später bei unauffälligem Verlauf in vierteljährlichen, halbjährlichen und jährlichen Abständen.

Die Röntgenaufnahmen wurden wie üblich angefertigt als Herzfernaufnahmen mit 2 m Focus-Filmabstand in sagittalem Strahlengang. Bei sämtlichen zur Verfügung stehenden Aufnahmen wurde der Herztransversaldurchmesser bestimmt.

b) Herz/Thorax-Quotient (HT-Quotient)

Um die verschiedenen Herzmaße eines Patienten unabhängig von der jeweiligen Inspirationstiefe miteinander vergleichen zu können, wurde der von GRÖDEL (20) eingeführte Herz-Thorax-Quotient benutzt. Er errechnet sich als: Breitester Herzdurchmesser zu Thoraxtransversaldurchmesser. Überschreitet der Quotient den Wert von 0,5, so liegt nach Untersuchungen von GRÖDEL mit Sicherheit ein pathologischer Befund am Herzen vor.

Der Vergleich aller während der Kontrollzeit gemessenen Quotienten mit dem vor Beginn der Bestrahlung errechneten ergab eine zeitliche Verlaufskontrolle der Größenveränderungen des Herzens.

c) Transversaldurchmesserdifferenz über 1,5 cm

Ein HT-Quotient über 0,5 kennzeichnet nur die auffälligsten pathologischen Befunde. Als weiteres Kriterium für eine Beeinflussung des Herzens wurden daher Veränderungen des

Herztransversaldurchmessers von mehr als 1,5 cm zur Auswertung herangezogen.

Diese Messung stützt sich auf Untersuchungen von SCHLOMKA und DAUM (40,41). Die Verfasser bestimmten bei 116 gesunden Männern im Alter von 19 -45 Jahren über $1^1/2$ Jahre in kurzen Intervallen den transversalen Herzdurchmesser. Sie berücksichtigten die Herzgröße verändernde Faktoren wie Veränderungen des Zwerchfellstandes, des Körpergewichtes, der Schlagfrequenz, der systolisch-diastolischen Größenveränderung und verschiedener intrathorakaler Druckverhältnisse. Nach den Ergebnissen der Untersucher kommen physiologische Spontanschwankungen über $\pm$1,5 cm in weniger als 1% vor.

Zu einem entsprechenden Ergebnis kommt auch LUDWIG (33), nach dessen Untersuchungen eine Streuung um mehr als $\pm$7,5% des Herzdurchmessers nur in 2% aller Beobachtungen vorkommt.

HODGES (23) bewertet Abweichungen von mehr als 5 mm von der von ihm berechneten Norm als pathologisch.

Auch KANETAKE (27) berichtet bei seiner Untersuchung über "Reaktionen des Herzens auf die therapeutische Bestrahlung unter besonderer Berücksichtigung der Strahlenperikarditis" über eine Zunahme des transversalen Herzdurchmessers als radiologisches Zeichen einer Perikarderkrankung.

2. Veränderungen im Elektrokardiogramm

Bei der Auswertung der vorliegenden Elektrokardiogramme wurden neben Hinweisen auf Perikarditis besonders Repolarisationsstörungen berücksichtigt.
Dieses Vorgehen stützt sich auf folgende Arbeiten über EKG-Veränderungen nach Röntgenbestrahlung im Thoraxbereich:

Nach KUNATA (32) stehen unter den radiogen bedingten

EKG-Veränderungen die ST und T-Veränderungen an erster Stelle.

Nach den Untersuchungen von BIRAN, HOCHMANN et al. (5), die 75 Patienten wegen eines Mammakarzinoms über 2 Tangentialfelder und zusätzlich über jeweils ein parasternales, supraklavikuläres und axilläres Feld mit 4 000 R Herddosis bestrahlt hatten, finden sich als Bestrahlungsfolgen im EKG eine Abflachung oder Inversion der T-Wellen und eine ST-Senkung, die 1-6 Monate nach der Bestrahlung auftreten und bis zu 3 Jahren persistieren können.

BRAND und KLEMM (7) bewerten Sinustachykardie und Repolarisationsstörungen aus ihrer Beobachtung von 34 im Mediastinalbereich bestrahlten Tumorpatienten als wichtigste EKG-Veränderungen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen BARTSCH und WACHNER (1), M. BREZGER (8), U. BREZGER (8), SCHÄFER (39) und SPENGLER (43).

3. Klinischer Verlauf

Die Krankenjournale der Patienten, die stationär in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen zur Behandlung aufgenommen waren und der Patienten, die die onkologische Nachsorgeambulanz und/oder die Ambulanz des Strahleninstituts der Universität Tübingen in regelmäßigen Abständen besuchten, wurden nach Hinweisen auf Herz- und Perikardaffektionen kontrolliert.

4. Auswertung

Die am Krankengut erhobenen Befunde wurden unter folgenden Gesichtspunkten miteinander verglichen:

1) Besteht ein signifikanter Unterschied der Häufigkeit hinsichtlich veränderter Parameter zwischen Patienten, die nur bestrahlt wurden und solchen, die zusätzlich zytostatisch

behandelt wurden,

a) im Vergleich der einzelnen Kriterien, z.B. Häufigkeit von Perikarditis in beiden Gruppen?
Die Berechnung erfolgte mit dem χ^2-Test, mit dem entschieden werden kann, ob ein signifikanter Unterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bzw. 1% zwischen zwei prozentualen Häufigkeitsverteilungen besteht.

b) im Vergleich der Gesamtzahl von Patienten mit einer Veränderung zwischen beiden Kollektiven?
Die Berechnung wurde wie unter a) mit dem χ^2-Test durchgeführt, wobei entsprechend der Zahl der zu vergleichenden Parameter die jeweilige Anzahl von Freiheitsgraden zu berücksichtigen war.

c) im Vergleich aller Veränderungen, die in einer Gruppe gefunden wurden?
Es wurden also bei einem Patienten mit Perikarderguß dessen Herzverbreiterung, EKG-Veränderungen usw. ebenfalls ausgewertet.

2) Von welchen anderen Faktoren kann angenommen werden, daß sie die Reaktion der Patienten auf Bestrahlung oder Bestrahlung und zytostatische Therapie entscheidend beeinflußten, d.h.: Unterscheiden sich Patienten mit einer bestimmten Begleitreaktion von den übrigen Patienten hinsichtlich

a) der eingestrahlten Herddosis (RHD)
b) der maximalen Dosis
c) des Lebensalters
d) der Erkrankungsdauer
e) des Befalls der mediastinalen Lymphknoten
f) früherer Bestrahlungen im Mediastialbereich oder früherer zytostatischer Behandlungen?

Frage a)-d) wurde mit einer Varianzanalyse beantwortet. Mit ihr wird berechnet, ob zwischen den einzelnen Stichproben-

mittelwerten ein signifikanter Unterschied besteht, oder ob sie derselben Grundgesamtheit entstammen.

Die Analyse wurde für Patienten mit Medastinaltumoren getrennt durchgeführt, damit durch die Grundkrankheit bedingte Unterschiede wie höheres Lebensalter, kürzere Dauer der Erkrankung, höhere Dosis bei der Strahlentherapie, nicht zu falschen Streuungen um den Mittelwert führten.

Frage e) und f) wurden mit dem χ^2-Test beantwortet.

IV. E R G E B N I S S E

A) BESCHREIBUNG

1. Perikardaffektion

Symptome einer Perikarditis bzw. eines Perikardergusses kamen in 8 Fällen (10%) vor; 6 dieser Patienten waren bestrahlt und zytostatisch behandelt, 2 nur bestrahlt worden. Die Symptome traten bei 3 Patienten nur kurzfristig auf, bei 5 Patienten waren sie zwischen 2 und 26 Monate nachweisbar. Die meisten Patienten dieser Gruppe fielen auch hinsichtlich der anderen Kriterien auf:

- -HT-Quotient über 0,5 kam bei 3 Patienten vor,
- -EKG-Veränderungen bei 5 Patienten und
- -Vergrößerungen des transversalen Herzdurchmessers zwischen 1,5cm und 5cm bei 5 Patienten (s. TAB. 2)

a) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie nur Bestrahlung

1. Bei Horst B. (Pat.Nr. 5), -39 Jahre, mediastinale Lymphknoten (mL) nicht befallen- fiel ab dem 7. Monat nach der Bestrahlung im Röntgenbild eine kontinuierliche Zunahme des transversalen Herzdurchmessers auf. 7 Monate später wurde röntgenologisch und kymographisch ein Perikarderguß nachgewießen (Quotient 0,5); weitere 4 Monate später betrug der Quotient 0,53 bei einer Herzverbreiterung von 5 cm. Der Patient fühlte sich beschwerdefrei.
Auffallend in der Anamnese ist die Angabe von Horst B., er habe 1947 "eine Rippfellentzündung durchgemacht, die auf den Herzbeutel übergegriffen habe".

2. Gisela Z. (Pat.Nr. 83) -32Jahre, mL befallen- zeigte ein halbes Jahr nach der Bestrahlung schwere Erregungsrückbildungsstörungen im EKG, gleichzeitig konnte ein deutliches Perikardreiben auskultiert werden. 3 Monate später verstarb die Patientin.

b) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

3. Anna F. (Pat.Nr. 23) -43 Jahre, mL befallen- zeigte in der dritten Bestrahlungswoche bei einer Kontrolle den Quotienten O,52. Zwei Monate nach der Bestrahlung erhielt die Patientin eine zytostatische Theapie. Nach weiteren zwei Monaten zeigten die Kontrollaufnahmen wieder den Quotienten O,5; er vergrößerte sich in den folgenden $2^1/2$ Jahren auf O,62 (Herzverbreiterung + 4,5 cm).

Im EKG traten 19 Monate nach der Bestrahlung Zeichen eines Perikardergußes auf und blieben in den folgenden Kontrollen nachweisbar (nach 23, 28, 3O und 33 Monaten). Symptome des Ergusses (Erhöhung des peripheren Venendrucks, Galopprhythmus, Systolikum über dem Erb'schen Punkt) wurden nach 33 Monaten diagnostiziert.

4. Gretel N. (Pat.Nr. 59) -24 Jahre, mL befallen- wurde 25 Monate nach ihrer Bestrahlung mit einer zytostatischen Kombination behandelt. Während der 4 Monate dauernden Therapie fielen systolische Geräusche über der Herzbasis auf. Nach dem dritten Stoß der Serie war Perikardreiben nachzuweisen (Phonokardiogramm), und nach weiteren 3 Monaten wurde röntgenologisch ein Perikarderguß festgestellt. Eine Herzverbreiterung von + 2 cm blieb in den folgenden vier Monaten unverändert bestehen. Klinisch fiel die Patientin nicht auf.

5. Christa F. (Pat.Nr. 26) -37 Jahre, mL befallen- wurde im Abstand von 3 Jahren zweimal im Mediastinalbereich bestrahlt und gleichzeitig zytostatisch behandelt, zuerst mit einer Monotherapie, 26 Monate nach der letzten Bestrahlung mit einer Vierfachtherapie. Acht Monate,nachdem der vierte Stoß beendet war,-3 1/2 Jahre nach Bestrahlung- konnte deutliches Perikardreiben über der Herzbasis gehört werden, fünf Monate danach noch ein systolisches Geräusch über allen Ostien. Das EKG zeigte sich während der viereinhalb Jahre dauernden Kontrolle unauffällig.

6. Christa K. (Pat.Nr. 47) -im Alter von 36 Jahren gestorben, mL befallen- war seit 13 Jahren wegen einer Lymphogranulomatose bekannt und mehrfach zytostatisch behandelt und bestrahlt worden. Ihr EKG hatte schon vor der letzten Bestrahlungsserie (1970) schwere Erregungsrückbildungsstörungen gezeigt.
Zwanzig Monate nach dieser Mediastinalbestrahlung (sieben Monate nach Beginn einer noch andauernden zytostatischen Kombinationstherapie) wurde bei der Auskultation Perikardreiben festgestellt. Im EKG traten 2 Monate nach diesem Ereignis leichte Erregungsrückbildungsstörungen auf. Die Patientin verstarb nach zwei weiteren Monaten in respiratorischer Insuffizienz.

Bei der Sektion ergab sich am rechten, dilatierten Ventrikel eine geringgradige, vorwiegend perivasale, interstitielle Fibrose. Der linke Ventrikel war unauffällig.

c) Patienten mit Mediastinaltumoren; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

8. Margarete B. (Pat.Nr. 14) -mit 66 Jahren gestorben- war vor der Bestrahlung zytostatisch behandelt worden. Zwei Monate nach der Bestrahlung, unter gleichzeitiger Zytostatikatherapie, bekam sie eine klinisch nachgewiesene Perikarditis. Ihr HT-Quotient vergrößerte sich gleichzeitig auf 0,5. Fünf Monate später verstarb die Patientin.

9. Friedrich G. (Pat.Nr. 30) -25 Jahre- hatte eine Perikarditis im Gefolge einer Tumorexstirpation durchgemacht; sie war zu Bestrahlungsbeginn abgeklungen. Während der Bestrahlung traten im EKG schwere Rückbildungsstörungen auf. Fünf Monate danach, mit Beginn einer Zytostatikatherapie, bildete sich zum zweiten mal eine Perikarditis aus (Nachweis im EKG und klinisch); sie klang innerhalb eines Monats wieder ab.

Zusammenfassung: Fünf von acht Patienten waren mit einem höheren Risiko für eine Perikardaffektion belastet: Zwei Patienten hatten vor der Bestrahlung eine Perikarditis durchgemacht (Pat.Nr. 5, 10), drei andere waren schon zuvor im Mediastinalbereich bestrahlt oder zytostatisch behandelt worden (Pat. Nr. 14, 26, 47).

Anmerkung: Ein weiterer Patient (Pat.Nr. 21) konnte nicht berücksichtigt werden, da sich bei der Sektion eine Perikard-Carcinose herausstellte.

Pat. Nr.	HT-Quotient über 0,5	EKG mit P.-Verdacht[1]	EKG	HD-Veränd.[2] über 1,5 cm	klin. Sympt.	bes. Belast.[3]
5	+	+		+ 5,0	-	+
83	-	+		-	+	-
23	+	+		+ 4,5	+	-
59	-	-	-	± 2,5	+	-
26	-	-	(+)	± 2,5	+	+
47	-	-	+	-	+	+
14	+	-	-	-	+	+
30	-	+	+	-		+

TABELLE 2: Befunde bei Patienten mit Perikardaffektion

1) P.-Verdacht: Verdacht auf Perikarditis
2) HD-Veränd. : Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers um mehr als 1,5 cm
3) bes.Belast: Besondere Belastungen im Sinne von Mehrfachbestrahlung im Mediastinalbereich oder vorausgegangene zytostatische Behandlungen oder Perikarditis
(+) Veränderungen traten nicht zum Zeitpunkt der Perikardaffektion auf.

2. Herz-Thorax-Quotient

Herz-Thorax-Quotienten über 0,5 kamen bei 12 Patienten (14%) vor, 7 von ihnen waren bestrahlt und zytostatisch behandelt, 5 nur bestrahlt worden.

In 8 Fällen veränderten sich die HT-Quotienten nur kurzfristig während einer oder zwei Kontrollen. In den anderen

Fällen blieben pathologische Quotienten zwischen 3 Monaten und $3^1/2$ Jahren bestehen.

Bei den zytostatisch behandelten Patienten fällt in 5 Fällen der zeitliche Zusammenhang zwischen Herzverbreiterung und Beginn, erneutem Stoß und/oder Ende der Chemotherapie auf.

Besonders belastet durch vorausgegangene Bestrahlungen oder frühere zytostatische Behandlungen waren nur 2 Patienten (Pat. Nr. 22, 34). EKG-Veränderungen kamen 4 malvor, Vergrößerungen des Herzdurchmessers über 1,5 10 mal mit der Veränderung des HT-Quotienten (s. TAB. 3).

a) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: nur Bestrahlung

1. Otto S. (Pat.Nr. 73) -41 Jahre, mL befallen- hatte vor der Bestrahlung einen pathologischen HT-Quotienten, der während und 4 Monate nach der Bestrahlung unauffällig war. Im 5. und 13. Monat wurde je einmal ein Quotient von 0,5 gemessen. Nach 23 Monaten vergrößerte er sich über 0,5, blieb $3^1/2$ Jahre in diesem Bereich und verkleinerte sich wieder.

2. Bei Ute K. (Pat.Nr. 53) -34 Jahre, mL befallen- fand sich 7 Monate nach der Bestrahlung ein Quotient von 0,5. Er vergrößerte sich innerhalb von 3 Monaten auf 0,55 und verkleinerte sich im 4. Monat wieder auf seinen Ausgangswert.

3. Hilde A. (Pat.Nr. 2) -51 Jahre, mL befallen- hatte unter der Bestrahlung und 5 Monate danach je einmal den HT-Quotienten 0,51 (Verbreiterung des Herzdurchmessers um 3 cm). Sie klagte in diesem Zeitraum über"Herzbeschwerden".

4. Luise M. (Pat.Nr. 57) -28 Jahre, mL befallen- zeigte 6 und 9 Monate nach der Bestrahlung bei einer Herzverbreiterung um 2 cm den Quotienten 0,5. In der Folgezeit blieb sie unauffällig.

b) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

5. Johanna R. (Pat.Nr. 66) -40 Jahre, mL befallen- fiel 8 Monate nach der Bestrahlung -gleichzeitig mit Beginn einer zytostatischen Kombinationstherapie- bei einer Kontrolle mit einem HT-Quotienten von 0,52 auf. Zum zweitenmal kamen vergrößerte HT-Quotienten einen Monat nach Beginn einer weiteren zytostatischen Therapie vor, zum dritten mal nach deren Beendigung 15 Monate später. Die Herzverbreiterung betrug jeweils zwischen 1,5 und 3 cm.

6. Kibar K. (Pat.Nr. 45) -35 Jahre, mL befallen- wies 2 Monate nach dem zweiten Stoß einer zytostatischen Vierfachtherapie ($4^1/2$ Jahre nach der Bestrahlung und $3^1/2$ Jahre nach dem ersten Stoß) einmal den HT-Quotienten 0,5 auf -Herzverbreiterung + 3 cm innerhalb von 2 Monaten- . Kurz dauauf fiel ein systolisches Geräusch über allen Ostien auf.

7. Johann M. (Pat.Nr. 58) -65 Jahre, mL befallen- zeigte vor der Bestrahlung einen vergrößerten HT-Quotienten, der nach der Bestrahlung im Normbereich war.
Mit Beginn einer zytostatischen Vierfachtherapie (5 Monate nach der Bestrahlung) vergrößerte sich der HT-Quotient wieder auf Werte über 0,5 für 7 Monate (Herzverbreiterung 2 cm in 1 Monat).

8. Josef E. (Pat.Nr. 22) -69 Jahre, mL befallen- war seit Bekanntwerden seiner Krankheit mehrfach bestrahlt worden.
2 Monate nach Beginn der Vierfachtherapie erschienen im vorher unauffälligen EKG schwere Erregungsrückbildungsstörungen. Während einer Rezidivbestrahlung im Mediastinalbereich war kurzfristig ein HT-Quotient von 0,5 nachweisbar (Herzverbreiterung 2 cm innerhalb von 1 Monat).

9. Josef B. (Pat.Nr. 6) -45Jahre, mL befallen- zeigte während und 1 Jahr nach der Bestrahlung einen Quotienten über 0,5, der anschließend unauffällig wurde.
3 Jahre später -1 Monat nachdem eine zytostatische Vierfachtherapie eingeleitet worden war- fiel in einer Kontrolle ein HT-Quotient von 0,5 auf, ebenso nach Beendigung der Zytostatikatherapie.

10. Norbert H. (Pat.Nr. 34) -32 Jahre, mL befallen- wurde zuerst zytostatisch behandelt. Kurz vor der Bestrahlung machte er eine Perikarditis durch (HT-Quotient 0,64).
Während der Bestrahlung und 3 Jahre danach blieb der Patient unauffällig. Als dann eine zytostatische Kombinationstherapie begonnen wurde, vergrößerte sich der HT-Quotient einmal auf 0,5.

c) Patienten mit Mediastinaltumoren; Therapie: nur Bestrahlung

11. Anna M. (Pat.Nr. 55) -36 Jahre- hatte während und 2 Monate nach der Bestrahlung den HT-Quotienten 0,5,
9 Monate später noch einmal.

d) Patienten mit Mediastinaltumoren; Therapie; Bestrahlung und Zytostatika

12. Bei Stephan H. (Pat.Nr. 40) -62 Jahre- kam es 8 Monate nach der Bestrahlung und 4 Monate nach Beginn einer zytostatischen Therapie zur Vergrößerung des HT-Quotienten auf 0,51; derselbe Befund wurde 9 Monate später noch einmal beobachtet (Herzverbreiterung + 3 cm).

	Patient Nr.	Zeitraum[3] mit HT über O,5	EKG-Veränderungen mehrmals	1 mal	HD-Veränderungen cm
Z-[1]	73	III/6[4]	-	-	± 2
	53	O/3	-	-	± 2
	2	2 K[5]	-	-	± 3,5
	57	O/3	-	(+)	+ 2
	55	O/2 +1 K	-	-	-
Z+[2]	66	O/2 + O/3 + 1 K	(+)	-	± 3
	45	1 K	-	(+)	± 3
	58	O/9	+	-	± 5,5
	22	1 K	+ (+)	-	± 3
	6	I/O + 2 K	-	(+)	- 2
	40	2 K	-	-	± 3
	34	1 K	- (+)	-	- 4

TABELLE 3: Befunde bei Patienten mit HT-Quotient über O,5

1) Z-: Patienten ohne Zytostatikatherapie

2) Z+: Patienten mit Zytostatikatherapie

3) Zeitraum, in dem ein vergrößerter HT-Quotient zu beobachten war

4) I/1 = 1 Jahr, 1 Monat (römische Zahlen bezeichnen Jahre, arabische Monate)

5) K: HT-Quotient nur bei einer Kontrolle vergrößert

(+): EKG-Befund und HT-Quotient fallen zeitlich nicht zusammen

3. EKG-Veränderungen

3.1 EKG-Veränderungen mit Verdacht auf Perikarditis

EKG-Veränderungen mit den Kennzeichen einer akuten Perikarditis waren bei 4 Patienten (4%) zu beobachten. Alle wurden bestrahlt und zytostatisch behandelt.
Die akuten Perikarditiszeichen waren in 3 Fällen nach einer Woche abgeklungen (Pat.Nr. 17, 46, 56), im 4. Fall blieben sie 9 Monate bis zum Tode des Patienten bestehen.
3 Patienten starben zwischen 1 und 9 Monate nach dem Auftreten akuter Perikarditiszeichen, 2 von ihnen (Pat.Nr. 46, 56) im akuten Kreislaufversagen. (S. TAB. 4)

Keiner dieser Patienten wurde mehrfach bestrahlt oder hatte früher eine zytostatische Behandlung erhalten. Ein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen und Chemotherapie läßt sich nicht feststellen.

a) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

1. Julia D. (Pat.Nr. 17) -35 Jahre, mL befallen- wurde $3^1/2$ Jahre nach ihrer Bestrahlung wegen verschiedener Rezidive fast ununterbrochen zytostatisch behandelt. 3 Jahre und 9 Monate nach der Bestrahlung erschienen im EKG die typischen Zeichen einer Perikarditis, die sich nach einer Woche zurückgebildet hatten.

2. Alfred K. (Pat.Nr. 46) -60 Jahre +, mL nicht befallen- wurde nach Abschluß der Bestrahlung zytostatisch behandelt. Im folgenden Monat traten im EKG die Symptome einer akuten Perikarditis auf, 2 Wochen später des Perikarditis-Folgestadiums. Der Patient verstarb 4 Monate später im Kreislaufversagen.

3. Heinz M. (Pat.Nr. 56) -58Jahre +, mL befallen- hatte vor und während der Bestrahlung HT-Quotienten über O,5; sie normalisierten sich anschließend. 7 Monate nach der Bestrahlung und 1 Monat nach dem Beginn einer zytostatischen Vierfachtherapie fand sich wieder ein pathologischer Quotient. 3 Monate später erschienen im EKG die Zeichen einer akuten Perikarditis. Im folgenden Monat verstarb der Patient im Kreislaufversagen.

b) Patienten mit Mediastinaltumoren; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

4. Franjo H. (Pat.Nr. 36) -62 Jahre +- zeigte 1 Monat nach Bestrahlungsbeginn gleichzeitig mit dem 1. Stoß einer zytostatischen Kombinationstherapie ein EKG mit schweren

Pat. Nr.	Dauer der spez.[1] EKG-Veränd.	HT-Quotient über O,5	weitere EKG-Veränderungen	HD-Veränd. cm
17	1 K[2]	-	+	(± 3,5)
+46	1 K	-	-	- 2
+56	1 K	+	+	± 3
+36	1 K O/4[3]	-	+	± 4

TABELLE 4: Befunde bei EKG-Veränderungen mit Verdacht auf Perikarditis. Alle Patienten waren zytostatisch behandelt.

1) Dauer der EKG-Befunde mit Perikarditiszeichen
2) K: nur bei einer Kontrolle zu beobachten
3) O/4: 4 Monate zu beobachten

Rückbildungsstörungen; 1 Monat danach war die Erregungsrückbildung wieder unauffällig. 4 Monate später erschienen im EKG Veränderungen, die den Verdacht auf eine Perikarditis nahelegten. Schwere Rückbildungsstörungen bestanden von dieser Zeit bis zum Tod des Patienten 9 Monate später.

Bei der Sektion fand sich eine mäßig schwere interstitielle Myokardfibrose bei erheblicher Dilatation beider Herzkammern.

3.2 EKG-Veränderungen die mehrfach auftraten

Mehrfach auftretende EKG-Veränderungen fanden sich bei 10 Patienten (12%). 2 von ihnen waren nur bestrahlt, 8 zusätzlich zytostatisch behandelt.

Bei 4 Patienten -darunter den 2 ausschließlich bestrahltenhandelte es sich um unbedeutende Veränderungen des Erregungsablaufs (Pat. Nr. 44, 49, 62, 71).

In 4 Fällen war die Zuordnung von EKG-Störungen zu Bestrahlung oder Zytostatikatherapie fraglich, da die Patienten in demselben oder dem folgenden Monat, in dem schwere Veränderungen auftraten, verstarben (Pat.Nr. 7, 60, 75, 81). (S. TAB. 5).

a) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Bestrahlung

1. Felix P. (Pat.Nr. 62) -68 Jahre, mL nicht befallenhatte nach 2 und nach 12 Monaten leichte Rückbildungsstöungen im EKG und klagte gleichzeitig über Herzstechen.

2. Wilhelm K. (Pat.Nr. 49) -61 Jahre, mL nicht befallenzeigte 9 und 10 Monate nach der Bestrahlung vorübergehend leichte Erregungsausbreitungs- und rückbildungsstörungen.

b) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

3. Waltraud W. (Pat.Nr. 81) -30 Jahre +- war vor ihrer Bestrahlung zytostatisch behandelt worden. Während der Bestrahlung blieb das EKG unauffällig. 2 Monate später,mit dem 1. Stoß einer Vierfachtherapie erschienen kurzfristig leichte Erregungsausbreitungs- und Rückbildugnsstörungen, ebenso nach 5 Monaten gleichzeitig mit dem 2. Stoß. Nach 26 Monaten , mit dem 3. Stoß, erschienen Rückbildungsstörungen, Tachykardie und Niedervoltage. 1 Monat später verstarb die Patientin im Lungenödem.

4. Robert P. (Pat.Nr. 60) -61 Jahre +, mL befallen, wurde zunächst zytostatisch behandelt. Im EKG zeigten sich leichte Rückbildungsstörungen. Während der Bestrahlung entwickelten sich Tachykardie, Niedervoltage und schwere Rückbildungsstörungen. Der Patient verstarb im gleichen Monat an Tumorkachexie.

5. Klaus D. (Pat.Nr. 15) -31Jahre alt- hatte 13 Monate nach seiner Bestrahlung, -2 Monate nach dem 2. Stoß einer Vierfachtherapie-leichte Rückbildungsstörungen, die 2 Monate andauerten. 14 Monate danach traten erhebliche Rückbildungsstörungen auf, die 4 Wochen später nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

6. Friedrich B. (Pat.Nr. 7) -49 Jahre +, mL befallen- wurde vor der Strahlentherapie 1 Jahr lang mit Zytostatika behandelt. Während der Bestrahlung und der gleichzeitig weitergeführten zytostatischen Therapie waren im EKG leichte Rückbildungsstörungen zu beobachten, ebenso 2 und 4 Monate danach. 28 Monate nach der Bestrahlung wurde eine Vierfachtherapie begonnen. Gleichzeitig mit dem 2. Stoß traten

schwere Rückbildungsstörungen, eine Tachykardie und Niedervoltage auf. Kurz darauf verstarb der Patient im cerebralen Koma.

7. Ivan I. (Pat.Nr. 44) -54 Jahre, mL nicht befallen- zeigte nach 3 und $4^1/2$ Jahren vorübergehend eine Niedervoltage. Die Veränderungen fielen mit Beginn und Ende der zytostatischen Therapie zeitlich zusammen.

8. Otto S. (Pat.Nr. 71) -22 Jahre, mL nicht befallen- bekam 23 Monate nach Bestrahlung gleichzeitig mit dem 1. Stoß einer Vierfachtherapie leichte Rückbildungsstörungen, die 3 Monate zu beobachten waren.

c) Patienten mit Mediastinaltumoren; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

9. Walter S. (Pat.Nr. 75) -52 Jahre +- wurde 3 Monate nach der Bestrahlung zytostatisch behandelt. Im EKG traten leichte, 2 Monate später verstärkte Rückbildungsstörungen auf.

Der Patient verstarb 4 Wochen später im terminalen Lungenödem.

Bei der Sektion wurde eine Dilatation beider Herzkammern und eine deutliche, herdförmig stenosierende Herzkranzgefäßsklerose festgestellt.

10. Helene J. (Pat.Nr. 43) -65 Jahre- bekam während der Bestrahlung und gleichzeitiger zytostatischer Kombinationstherapie Tachykardie, Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen. Alle Veränderungen hatten sich in der nächsten Kontrolle zurückgebildet. 9 Monate später, mit dem 2. Stoß einer Vierfachtherapie, traten Tachykardie und Rückbildungsstörungen wieder auf.

	Patient Nr.	Häufigkeit von EKG-Veränderungen	HD-Veränderungen cm
Z-	62	2	-
	49	2	-
	+ 81	3	+ 2
Z+	+ 60	2	-
	15	2	-
	+ 7	5	-
	44	3	± 3
	71	2	± 3
	+ 75	3	-
	43	4	-

TABELLE 5: Befunde bei Patienten mit mehreren EKG-Veränderungen

1) Z-: Patienten ohne Zytostatikatherapie
2) Z+: Patienten mit Zytostatikatherapie

3.3 Patienten mit einmaliger EKG-Veränderung

Nur 1 EKG-Veränderung wurde bei 7 Patienten mit Lymphogranulomatose und bei 4 Patienten mit einem Mediastinaltumor gefunden (insgesamt 14%); von ihnen waren 9 nur bestrahlt (Pat. Nr. 19,28,31,38,42,61,70,77,78), die restlichen 2 zusätzlich zytostatisch behandelt (Pat.Nr. 13,39).

Bei 5 Patienten waren es Veränderungen, die während der Bestrahlung auftraten (Pat.Nr. 28,38,42,70,78).

In 4 Fällen wurden die Veränderungen zwichen 1 Monat und 3 Jahren nach der Bestrahlung beobachtet (Pat.Nr. 13,19, 31,77).

Bei Johanna H. (Pat.Nr. 39) -56 Jahre +- erschienen nach Beginn einer Zytostatikatherapie leichte Erregungsrückbildungsstörungen.

Rosemarie P. (Pat.Nr. 61) -41 Jahre, mL nicht befallenzeigte während einer Rezidivbestrahlung beiderseits zervikal im EKG eine Tachykardie und leichte Ausbreitungsstörungen, im Röntgenbild ergab sich eine Herzverbreiterung um 3 cm. Beide Befunde waren nach der Bestrahlung nicht mehr zu erheben. (S. auch TAB. 6)

	Z-[1]		Z+[2]								
Pat.Nr.	13	39	19	28	31	38	42	61	70	77	78
HD-Veränd. in cm	±3	-	-	-	-	-2	±3	+3	-	-2	-

TABELLE 6: Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers bei Patienten mit einmaliger EKG-Veränderung.

1) Z-: Patienten ohne Zytostatikatherapie
2) Z+: Patienten mit Zytostatikatherapie

4. Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers um mehr als 1,5 cm

Schwankungen des HD über 1,5 cm als einzige Reaktion auf Bestrahlung und/oder Chemotherapie wurden bei 13 Patienten

(16 %) gefunden.

In 2 Fällen (Pat.Nr. 27,65) handelte es sich um eine Größenzunahme von 2,5 cm, die sich bei 1 Patienten (Nr.27) teilweise wieder zurückbildete (-1,5 cm); beim zweiten Patienten liegt keine weitere Kontrolle vor.

Bei 7 Patienten (Pat.Nr. 9,11,18,35,63,68,74) veränderte sich der HD um ± 2 cm bis ± 4,5 cm und bei 4 Patienten (Pat. Nr. 4,10,24,69) ließ sich nach der Bestrahlung eine Verschmälerung des HD feststellen.

Wenn eine vorübergehende oder konstante Herzverbreiterung über 1,5 cm als diagnostisches Zeichen für eine Perikarditis bewertet wird, so ergibt sich -bei 2 Patienten mit konstanter und 7 Patienten mit vorübergenender Verbreiterung- eine zusätzliche Häufigkeit der Perikardergüsse von 11 % und eine Gesamthäufigkeit der Perikardergüsse von 22% des beobachteten Krankenguts.

a) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Nur Bestrahlung

Verbreiterung: Angela R. (Pat.Nr. 65) -27 Jahre, mL befallen- zeigte 3 Monate nach Bestrahlung eine HD-Verbreiterung um 1,5 cm, die sich langsam wieder zurückbildete. 1 Monat nach Bestrahlung eines Rezidivs im Bereich des linken Hilus nahm der HD um 2 cm, 5 Monate später um insgesamt 2,5 cm zu.

Bei Josefine F. (Pat.Nr. 27) -42 Jahre, mL befallen- verbreiterte sich der HD um 2,5 cm innerhalb von 5 Monaten nach der Bestrahlung, verkleinerte sich in den folgenden 3 Monaten wieder auf den Ausgangswert und vergrößerte sich innerhalb von 8 Monaten wieder um 2,5 cm.

Schwankungen: Schwankungen um ± 2 cm bis ± 4,5 cm zeigten sich bei 3 Patienten. 2 mal handelte es sich um HD-Verbreiterungen unter der Bestrahlung (Pat.Nr. 11,68) und folgender Verschmälerung um 2,0 bzw. 4,5 cm, der 3. Patient (Pat.Nr. 74) zeigte unter der Bestrahlung eine Abnahme des HD um 2 cm, die sich innerhalb der folgenden 2 Jahre langsam zurückbildete.

Verschmälerung: Bei 3 Patienten zeigte das Röntgenbild unter der Bestrahlung, 2 Monate und 6 Monate danach eine Abnahme des HD um 2 cm (Pat.Nr. 4,10,24).

b) Patienten mit Lymphogranulomatose; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

Schwankungen: Schwankungen um ±2 cm bis ± 3 cm fanden sich bei 3 Patienten.

Irmentraud H. (Pat.Nr. 35) -28 Jahre, mL befallen- wurde mehrfach im Mediastinalbereich bestrahlt und lange zytostatisch behandelt. Die kontinuierlich zu beobachtenden Veränderungen des HD um ± 2 cm lassen sich zeitlich weder zur Bestrahlung noch zur zytostatischen Therapie zuordnen.

Peter D. (Pat.Nr. 18) -30 Jahre, mL befallen- zeigte nach Beginn einer zytostatischen Kombinationstherapie eine Vergrößerung des HD um 2 cm, die im nächsten Monat nicht mehr beobachtet wurde.

Bei Franziska P.(Pat.Nr. 63) -74 Jahre, mL nicht befallen- trat unter der Bestrahlung eine Herzverbreiterung um 1,5 cm auf, nach der Bestrahlung eine Verschmälerung um 3 cm.

Verkleinerung: Verkleinerung des HD um 3 cm, 1 Monat nach der Bestrahlung,kam einmal vor (Pat.Nr. 68).

c) Patienten mit Mediastinaltumor; Therapie: Bestrahlung und Zytostatika

Otto B. (Pat.Nr. 9) -68 Jahre- zeigte 18 Monate nach der Bestrahlung eine Verschmälerung um 2 cm, nach weiteren 18 Monaten eine Verbreiterung um 3,5 cm.

5. Kein Befund

Nach allen untersuchten Kriterien unauffällig verhielten sich 20 Patienten (24 %); 14 von ihnen (74 % der Patienten ohne auffälligen Befund) waren nur bestrahlt, 6 bestrahlt und zytostatisch behandelt.

	bestrahlte Patienten (42 = 100 %)	bestrahlte und zytostatisch behandelte Patienten (41 = 100 %)
Perikarderguß	2 = 5 %	6 = 15 %
HT-Quotient über 0,5	5 = 12 %	7 = 17 %
EKG-Veränderungen		
-mit Perikarditis-verdacht	0	4 = 10 %
-mehrmalige	2 = 5 %	8 = 19 %
-einmalige	9 = 22 %	2 = 5 %
HD-Veränderungen über 1,5 cm	22 %	10 %
-Verbreiterungen	2	0
-Schwankungen	4	3
-Verschmälerungen	3	1
Kein Befund	14 = 34 %	6 = 15 %

TABELLE 7: Vergleich der beobachteten Nebenwirkungen bei Bestrahlung und Bestrahlung + Zytostatika

Anmerkung: 1 Patient konnte wegen Perikardcarcinose nicht in die Statistik aufgenommen werden, 4 Patienten wegen unverändert pathologischer Befunde vor, während und nach Bestrahlung bzw. zytostatischer Therapie.

B) AUSWERTUNG

1. Einfluß der Therapie (Bestrahlung - Bestrahlung und Zytostatika) auf die erhobenen Befunde

Im Folgenden wird zunächst untersucht, ob zwischen Patienten, die nur bestrahlt wurden und solchen, die bestrahlt und zytostatisch behandelt wurden, die erhobenen Befunde signifikant ungleich verteilt sind.
TABELLE 7 gibt eine Zusammenfassung der unter A besprochenen Veränderungen.

a) Vergleich der einzelnen Kriterien

1.) Perikardaffektionen

Fragestellung: Finden sich beim untersuchten Krankengut Perikardaffektionen nach Bestrahlung und zytostatischer Therapie signifikant häufiger als nach Bestrahlung allein ?

Berechnung der Signifikanz:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
Perikardaffektion	2	6	8
keine "	39	31	70
Summe	41	37	78

Berechnung von χ^2 nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{((a \times b - b \times c) - {}^1/2n)^2 \times n}{(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)} ,$$

wobei a, b, c, d und n die absoluten Häufigkeiten der 2 x 2 Tafel bedeuten.

In Zahlen:

$$\chi^2 = \frac{((6 \times 39 - 2 \times 31) - {}^1/2 \times 78)^2 \times 78}{(6 + 2)(6 + 31)(2 + 39)(31 + 33)} = 1,624$$

Ergebnis: Bei χ^2 mit 1 Freiheitsgrad bleibt die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit (3,841) unterschritten;
Perikardaffektionen kommen also im vorliegenden Krankengut nach Bestrahlung und Zytostatikatherapie nicht signifikant häufiger vor als nach Strahlentherapie allein.

Erweiterter Vergleich: Werden sämtliche Parameter, die als Ausdruck einer Perikardläsion gelten können (zusätzlich zu den oben genannten: Schwankungen des transversalen Herzdurchmessers um mehr als 1,5 cm, EKG-Befunde mit Perikarditisverdacht -Pat.Nr. vgl. TAB. 7-)zusammengefaßt und ihre Häufigkeit in beiden Gruppen verglichen, so ergibt sich folgende Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
Perikardläsion	8	13	21
keine "	33	24	57
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{((13 \times 33 - 8 \times 24) - {}^1/2 \times 78)^2 \times 78}{(13 + 8)(13 + 24)(8 + 33)(24 + 33)} = 1{,}684$$

Ergebnis: Bei gleichem Freiheitsgrad und daher gleicher Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit wie oben ergibt sich auch in diesem Vergleich kein signifikant häufigeres Vorkommen von Perikardläsionen bei bestrahlten und zytostatisch behandelten Patienten.

2.) HT-Quotient

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
HT-Quotient = 0,5	5	7	12
HT-Quotient < 0,5	36	30	66
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{((7 \times 36 - 5 \times 30) - {}^1/2 \times 78)^2 \times 78}{(7 + 5)(7 + 30)(5 + 36)(30 + 36)} = 0{,}257$$

Ergebnis: Ein Herz-Thorax-Quotient von 0,5 oder mehr findet sich nach Bestrahlung nahezu gleichhäufig wie nach Bestrahlung und zytostatischer Therapie.

3.) EKG-Veränderungen

3.1) EKG-Veränderungen mit Perikarditisverdacht

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
EKG mit P.'Verdacht[1)]	0	4	4
kein "	41	33	74
Summe	41	37	78

1) P.'Verdacht: Perikarditisverdacht

$$\chi^2 = \frac{\left((4 \times 41 - 0 \times 33) - {}^1/_2 \times 78 \right)^2 \times 78}{(4 + 0)(4 + 33)(0 + 41)(41 + 33)} = 2{,}7140$$

3.2) Mehrmalige EKG-Veränderungen

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
Mehrere EKG-Veränd.	2	8	10
1 x + keine "	39	29	68
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{((8 \times 39 - 2 \times 29) - {}^1/2 \times 78)^2 \times 78}{(8 + 2)(8 + 39)(2 + 39)(29 + 39)} = 3{,}495$$

3.3) Eine EKG-Veränderung

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
1 EKG-Veränd.	9	2	11
Andere Befunde	32	35	67
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{((9 \times 35 - 2 \times 32) - {}^1/2 \times 78)^2 \times 78}{(9 + 2)(9 + 32)(2 + 35)(32 + 35)} = 3{,}1355$$

Ergebnis 3.1 - 3.3) : Für keinen der 3 EKG-Befunde läßt sich ein signifikant unterschiedliches Vorkommen nach Bestrahlung mit zytostatischer Therapie oder nach Bestrahlung allein errechnen.
Es fällt jedoch auf, daß bei den mehrmaligen EKG-Veränderungen die Signifikanzschwelle nur knapp unterschritten wird.

3.4) EKG-Veränderungen mit Verdacht auf Perikarditis und mehrmalige EKG-Veränderungen

Bewertet man diese beiden Gruppen als gleichwertige Befunde und vergleicht sie gemeinsam, so ändert sich das Ergebnis wie folgt:

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
EKG-Veränd. mit P.Verd. + mehrmals	2	12	14
Andere Befunde	39	25	64
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{\left((12 \times 39 - 2 \times 25) - {}^1/_2 \times 78 \right)^2 \times 78}{(12 + 2)(12 + 25)(2 + 39)(39 + 25)} = 8{,}2428$$

Ergebnis: Der errechnete Wert für χ^2 überschreitet die Signifikanzschwelle für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit (6,635), d.h.: bestrahlte und zusätzlich zytostatisch behandelte Patienten unterscheiden sich signifikant von nur bestrahlten hinsichtlich der Häufigkeit schwerer und mehrmaliger EKG-Veränderungen.

4.) Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers um mehr als 1,5 cm

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
HD-Veränd. über 1,5 cm	6	3	9
Andere Befunde	35	34	69
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{((6 \times 37 - 3 \times 35) - {}^1/_2 \times 78)^2 \times 78}{(6 + 3)(6 + 35)(35 + 34)(3 + 34)} = 0{,}2980$$

Ergebnis: Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers finden sich nach keiner der beiden Therapien signifikant gehäuft.

Anmerkung: Patienten, die ausschließlich eine Verschmälerung des transversalen Herzdurchmessers zeigten, wurden hier nicht unter HD-Veränderungen aufgeführt, da dies kein Hinweis auf Perikarderguß ist.

b) Vergleich der Häufigkeit von Patienten mit Veränderungen in beiden Therapiegruppen

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
Veränderungen (s.o.)	24	30	54
Kein Befund	17	7	24
Summe	41	37	78

$$\chi^2 = \frac{(\ (30 \times 17 - 24 \times 7) - {}^1/2 \times 78)^2 \times 78}{(30 + 24)(30 + 7)(24 + 17)(17 + 7)} = 3{,}842$$

Ergebnis: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zeigen nach Bestrahlung und Zytostatikatherapie signifikant mehr Patienten eine der erwähnten Veränderungen als nach Strahlentherapie allein.

Anmerkung: Die 4 Patienten, die als einzigen Befund eine Abnahme des transversalen Herzdurchmessers über 1,5 cm zeigen, wurden hier als Patienten ohne Befund aufgeführt.

c) Vergleich der gesamten Begleitraktionen

Berechnung:

Häufigkeitstafel (2 x 2)

Parameter	Bestrahlung	Bestrahlung + zyt. Therapie	Summe
Gesamtzahl aller Veränderungen	38	58	106
Kein Befund	14	6	20
Summe	52	64	126

$$\chi^2 = \frac{\left((58 \times 14 - 38 \times 6) - {}^1/_2 \times 126 \right)^2 \times 126}{(58 + 38)(58 + 6)(38 + 14)(6 + 14)} = 4{,}802$$

Ergebnis: Die Summe aller Veränderungen ist nach Bestrahlung und Zytostatikatherapie signifikant häufiger als nur nach Bestrahlung.

2. Einfluß anderer Faktoren auf die beobachteten Befunde

a) Eingestrahlte Herddosis

Fragestellung: Vergleicht man die Mittelwerte der Herddosen aller Befundgruppen untereinander, so läßt sich deutlich feststellen, ob die Herddosis in einer dieser Gruppen vom Durchschnitt abweicht.
Eine signifikant verschiedene Herddosis in einer Befundgruppe könnte den Befund verursacht oder beeinflußt haben.

Berechnung: Das Varianzverhältnis F zeigt, ob zwischen mehreren Mittelwerten ein signifikanter Unterschied vorliegt oder nicht;
F wird aus dem Quotienten der Varianzen beider Therapieformen berechnet.

Berechnung der Varianzen s.S. 42, TAB. 8.

Zusammenfassung der Varianzanalyse

Ursprung der Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Anzahl der Freiheitsgrade	Varianz	Varianzverhältnis F
Zwischen den Gruppen	3 109859	6	518310	0,73
Innerhalb der Gruppen	39 113891	55	711161	

Ergebnis: Das errechnete Varianzverhältnis hat die Freiheitsgrade 6 und 55 und damit eine Signifikanzschwelle von ungefähr 2,3 für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

Eine signifikant verschiedene Herddosis wurde demzufolge bei keiner der Gruppen eingestrahlt.

TABELLE 8: Varianzanalyse: Eingestrahlte Herddosen in den einzelnen Befundgruppen

	Gruppe 1	2	3	4	5	6	7
a) Sx	26700	42000	13000	30000	40100	52050	55000
b) n	6	10	3	8	9	13	13
c) m	4450	4200	4066	3750	4455	4003	4231
d) $(Sx)^2$	71289×10^4	1764×10^6	169×10^6	900×10^6	160801×10^4	$27\,092025 \times 10^2$	3025×10^6
e) $(Sx)^2/n$	$11881{,}5 \times 10^4$	1764×10^5	$56\,333333$	1125×10^5	$178\,667777$	$208\,400192$	$232\,692307$
f) Sx^2	13737×10^4	178×10^6	4964×10^4	116×10^6	19205×10^4	$21286{,}25 \times 10^4$	237×10^6

Erklärung:

Sx	Summe aller Herddosen je Gruppe
n	Anzahl der Beobachtungen je Gruppe
m	Gruppenmittelwerte
$(Sx)^2$	Quadratsumme aller Herddosen je Gruppe
$(Sx)^2/n$	Quadratsummenmittelwerte je Gruppe
Sx^2	Quadratsumme aller Einzelwerte aller Gruppen

Gruppe

1	Patienten mit Perikardaffektion
2	Patienten mit HT-Quotient über 0,5
3	Patienten mit EKG-Veränderungen (Perikarditisverdacht)
4	Patienten mit mehreren EKG-Veränderungen
5	Patienten mit einer EKG-Veränderung
6	Patienten mit Schwankungen des HD über 1,5 cm
7	Patienten ohne Befund

Berechnung:

-Allgemeines Korrekturglied $C = \frac{(SSx)^2}{Sn}$

SSx Summe der Herddosen aller Gruppen = 258 850

Sn Gesamtzahl der Beobachtungen = 62

C = 1 080 698 750

-Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen $= S\frac{(Sx)^2}{n} - C$

$S\frac{(Sx)^2}{n}$ Summe der Quadratsummenmittelwerte (e) =

= 1 083 808 589

$S\frac{(Sx)^2}{n} - C$ = 3 109 859

-Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen = $SSx^2 - S\frac{(Sx)^2}{n}$

SSx^2 = Summe über alle Quadratsummen = 1 067 866 302

$SSx^2 - S\frac{(Sx)^2}{n}$ = 39 113 891

-Freiheitsgrade

a) für die Varianz zwischen den Gruppen:Anzahl der Gruppen - 1 = 6

b) für die Varianz innerhalb der Gruppen:Zahl der Beobachtungen - Zahl der Gruppen = 62 - 7 = 55

-Varianz = Summe der Abweichungsquadrate/Zahl der Freiheitsgrade

a) zwischen den Gruppen = 3 109 859 : 6 = 518 310

b) innerhalb der Gruppen= 39 113 891 :55 = 711 161

b) Maximale Dosis

Berechnung der Varianzen s. TAB. 9

Zusammenfassung der Varianzanalyse

Ursprung der Variabilität	Summe der Abweichungs-quadrate	Anzahl der Freiheits-grade	Varianz	Varianz-verhältnis F
Zwischen den Gruppen	2758 389830	6	459 731628,3	= 0,843
Innerhalb der Gruppen	29963 610030	55	544 792909,6	

Ergebnis: Die maximale Strahlendosis ist -wie auch die eingestrahlte Herddosis- bei den einzelnen Gruppen nicht signifikant verschieden (Signifikanzschwelle 2,3).

c) Lebensalter der Patienten

Problemstellung: Das mittlere Lebensalter der Patienten in den Gruppen mit gleichen Befunden wird verglichen, um einen eventuell vorhandenen Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter der Patienten und einer daraus resultierenden Reaktion auf die Therapie aufzudecken.

Berechnung der Varianzen s. TAB. 10.

TABELLE 9: Varianzanalyse: Maximale Dosen in den einzelnen Befundgruppen

	Gruppe 1	2	3	4	5	6	7
a) Sx	43614	73020	20834	54784	72621	87815	96476
b) n	6	10	3	8	9	13	13
c) m	7269	7502	6944	6843	8069	6755	7421
d) $(Sx)^2$	1902 180997	56 280004 x 10^2	434 055556	3 001 286656	5 273 809641	7 711 474255	9 307 618587
e) $(Sx)^2/n$	317 030166	562 800040	144 685185,3	375 160832	585 978 849	593 190325	715 970660
f) Sx^2	322 467596	574 657070	150 764516	385 472691	638 753302	613 045467	764 793784

Summe der Werte von a) SSx = 449 164

Allgemeines Korrekturglied $C = \frac{(SSx)^2}{Sn} = 536\ 426\ 227{,}2$

Summe der Werte von e) $S\frac{(Sx)^2}{n} = 3\ 294\ 816\ 057$

Summe der Werte von f) $SSx^2 = 33\ 258\ 426\ 090$

Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen $S\frac{(Sx)^2}{n} - C = 2\ 758\ 389\ 830$

Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen $SSx^2 - S\frac{(Sx)^2}{n} = 29\ 963\ 610\ 030$

Varianz zwischen den Gruppen = 459 731 638,3

Varianz innerhalb der Gruppen = 544 792 909,6

TABELLE 10: Varianzanalyse: Alter der Patienten in den verschiedenen Gruppen

	Gruppe 1	2	3	4	5	6	7
a) Sx	211,0	440	154,8	376	405	488	438
b) n	6	10	3	8	9	13	13
c) m	35,1	44	51,6	47	45	37,6	33,6
d) $(Sx)^2$	44 521,0	193 600	23 936	141 376	164 025	238 144	191 844
e) $(Sx)^2/n$	7 420	19 360	7 987,7	17 672	18 225	18 318,8	14 757

Summe der Werte von a) SSx = 2 512,80

Summe der Werte von b) Sn = 62

Summe der Werte von e) $S\frac{(Sx)^2}{n}$ = 103 740,50

Summe der Werte von f) SSx^2 = 115 358

Allgemeines Korrekturglied $C = \frac{(SSx)^2}{Sn}$ =

= 101 841,35

Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen $S\frac{(Sx)^2}{n} - C$ = 1 899,15

Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen $SSx^2 - S\frac{(Sx)^2}{n}$ = 11 617,50

Varianz zwischen den Gruppen 316,53

Varianz innerhalb der Gruppen 211,23

Zusammenfassung der Varianzanalyse

Ursprung der Variabilität	Summe der Abweichungs-quadrate	Anzahl der Freiheits-grade	Varianz	Varianz-verhältnis F
Zwischen den Gruppen	1 899,15	6	316,53	1,50
Innerhalb der Gruppen	11 617,5	55	711,23	

Ergebnis: Das Varianzverhältnis erreicht die Signifikanzschwelle nicht, -das Lebensalter der Patienten übt demnach den oben erwähnten Einfluß auf die Reaktionslage nicht aus.

d) Erkrankungsdauer der Patienten

Fragestellung: Die durchschnittliche Dauer der Grundkrankheit in den einzelnen Gruppen wird verglichen, damit festgestellt werden kann, ob eine -durch lange dauernde Krankheit- veränderte Reaktionslage des Organismus die Manifestation einer Nebenwirkung der Strahlen- oder Zytostatikatherapie begünstigt.

Berechnung der Varianzen s. TAB. 11.

TABELLE 11: Varianzanalyse: Durchschnittliche Erkrankungsdauer in den verschiedenen Gruppen

	Gruppe 1	2	3	4	5	6	7
a) Sx	29	41,5	9	21,5	21,5	28,25	33,75
b) n	6	10	3	8	9	13	13
c) m	4,8	4,5	3	2,5	2,5	2	2,596
d) $(Sx)^2$	841	1 722,25	81	462,25	462,25	798,06	1139,062
e) $(Sx)^2/n$	140,166	172,225	27	57,78	51,361	61,389	87,620
f) Sx^2	244,5	210,75	42,5	69,125	70,25	102,56	142,812

Summe der Werte von a) SSx = 184,50

Summe der Werte von b) Sn = 62

Summe der Werte von e) $S\frac{(Sx)^2}{n}$ = 597,5410

Summe der Werte von f) SSx^2 = 882,4970

Allgemeines Korrekturglied C = $\frac{(SSx)^2}{Sn}$ = 549,0363

Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen: $S\frac{(Sx)^2}{n} - C$ = 48,5047

Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen: $SSx^2 - S\frac{(Sx)^2}{n}$ 284,9560

Varianz zwischen den Gruppen: 8,0841

Varianz innerhalb der Gruppen: 5,1810

Zusammenfassung der Varianzanalyse

Ursprung der Variabilität	Summe der Abweichungs-quadrate	Anzahl der Freiheits-grade	Varianz	Varianz-verhältnis F
Zwischen den Gruppen	48,5047	6	8,0841	1,5603
Innerhalb der Gruppen	284,956	55	5,1810	

Ergebnis: Die durchschnittliche Krankheitsdauer in den einzelnen Gruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

e) Vorbelastung im Sinne von mehreren Bestrahlungsserien und Zytostatikabehandlung vor der Mediastinalbestrahlung

Übersicht s.TAB. 12.

Berechnung: Häufigkeitstafel (m x n)

Befunde	Vorbelastung	1 Bestrahlung mit od. ohne zyt.Therapie	Summe
Perikardaffektion	3	5	8 (n_1)
HT-Quotient über 0,5	2	10	12 (n_2)
EKG-Veränderung			
-mit P.-Verdacht	1	3	4 (n_4)
-mehrmalige	3	7	10 (n_4)
-einmalige	0	11	11 (n_5)
HD-Veränderungen über 1,5 cm	2	11	13 (n_6)
Kein Befund	3	17	20 (n_7)
Summe	14 (m_1)	64 (m_2)	78 (N)

Für die Berechnung von χ' gilt die Formel:

$$\chi' = (A - 1) \times N$$

$$\text{mit } A = \left(\frac{a^2}{m_1} + \frac{b^2}{m_1}\right) : n_1 + \left(\frac{c^2}{m_1} + \frac{d^2}{m_2}\right) : n_2 \ \ldots$$

$$\text{In Zahlen: } A = \left(\frac{3^2}{14} + \frac{5^2}{64}\right) : 8 + \left(\frac{2^2}{14} + \frac{10^2}{64}\right) : 12 + \left(\frac{1^2}{14} + \frac{3^2}{64}\right) : 4$$

$$+ \left(\frac{3^2}{14} + \frac{7^2}{64}\right) : 10 + \left(\frac{11^2}{64}\right) : 13 + \left(\frac{4^2}{14} + \frac{11^2}{64}\right) : 13 +$$

$$+ \left(\frac{3^2}{14} + \frac{17^2}{64}\right) : 20 = 1{,}1137$$

$\chi^2 = 8{,}873$

Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt $(m - 1)(n - 1) = 6$

Ergebnis: Die Signifikanzschwelle für 95 % Wahrscheinlichkeit bei 6 Freiheitsgraden (12,592) wird nicht erreicht, d.h. bei keinem der erhobenen Befunde waren Patienten signifikant häufiger mehrfach bestrahlt oder zytostatisch behandelt worden.

	Mehrfach-bestrahlung + frühere zyt. Therapie	Mehrfach-bestrahlung	frühere zyt. Therapie	keine Mehrfach-bestrahlung od. vorangegangene zyt. Therapie
Perikarderguß	2	-	1	5
HT-Quotient über 0,5	1	-	1	10
EKG-Veränd.				
-mit P.-Verdacht	-	-	1	3
-mehrmalige	-	-	3	7
-einmalige	-	-	-	11
HD-Veränd. über 1,5 cm	-	2	-	11
kein Befund	1	-	2	17

TABELLE 12: Befunde der Patienten, geordnet nach Vorbelastungen im Sinne vorausgegangener Bestrahlungen und Zytostatikatherapie

f) Befall mediastinaler Lymphknoten (nur Patienten mit Lymphogranulomatose)

Berechnung: Häufigkeitstafel (m x n)

Befunde	mL +	mL -	Summe
Perikardaffektion	5	1	6
HT-Quotient über 0,5	9	0	9
EKG-Veränderung			
-mit P.-Verdacht	2	1	3
-mehrmalige	2	4	6
einmalige	2	5	7
HD-Veränderungen über 1,5 cm	6	6	12
Kein Befund	5	6	11
Summe	31	23	54

$\chi^2 = (A - 1) \times N$

$$A = (\frac{5^2}{31} + \frac{1^2}{23}) : 6 + (\frac{9^2}{31}) : 9 + (\frac{2^2}{31} + \frac{1^2}{23}) : 3 + (\frac{2^2}{31} + \frac{4^2}{23}) : 6 +$$

$$+ (\frac{2^2}{31} + \frac{5^2}{23}) : 7 + (\frac{6^2}{31} + \frac{6^2}{23}) : 12 + (\frac{5^2}{31} + \frac{6^2}{23}) : 11 = 1,0278$$

$\chi^2 = 13,146$

Ergebnis: Die Koinzidenz von Befall mediastinaler Lymphknoten und HT-Quotient über 0,5 ist signifikant häufiger (Signifikanzschwelle 12,592) als mit allen übrigen Befunden.

V. D I S K U S S I O N

A. Einfluß der zytostatischen Therapie

Die im Abschnitt IV dargelegten Ergebnisse zeigen, daß die untersuchten Nebenwirkungen der Therapie von Patienten mit Mediastinaltumoren und mit Lymphogranulomatose -Perikarderguß, HT-Quotient über 0,5, EKG-Veränderungen mit Perikarditiszeichen, mehrmals oder einmal beobachtete Störungen des Erregungsablaufs, Schwankungen des transversalen Herzdurchmessers über 1,5 cm- nach dem Ergebnis der statistischen Berechnung bei bestrahlten und zytostatisch behandelten Patienten nicht signifikant häufiger vorkommen als bei nur bestrahlten.

Andrerseits ist die Zahl der Patienten, die eine Nebenwirkung zeigen, in der Gruppe der zytostatisch behandelten signifikant höher.

Die Diskrepanz zwischen dem Vergleich der einzelnen Nebenwirkungen untereinander und dem Vergleich aller Patienten mit Nebenwirkungen läßt sich dadurch erklären, daß beim Einzelvergleich der Abstand zur Signifikanzschwelle bei manchen Parametern gering war (s. Auswertung).

Für den Einfluß der Zytostatika spricht überdies,daß bei zytostatisch behandelten Patienten häufig ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn oder Ende der Zytostatikatherapie und der Manifestation eines der untersuchten Schäden besteht.

Außerdem zeigen sich EKG-Veränderungen insgesamt (ausgenommen der nur einmal beobachteten) deutlich häufiger bei Patienten mit zytostatischer Therapie (29,4 % gegenüber 4,9 % bei Bestrahlung allein).

Diese Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen macht wahrscheinlich, daß die eingesetzten Zytostatika die Begleitreaktionen einer Bestrahlung modifizieren bzw. verstärken.

Die Art der beobachteten Nebenwirkungen ist jedoch nicht verschieden von Schäden, die klinisch, röntgenologisch und elektrokardiographisch als Strahlenfolge beschrieben werden:

a) klinisch

COHN (12) betont, daß durch Bestrahlung hervorgerufene Herzkomplikationen häufiger und schwerer seien, als allgemein angenommen. Seine Aussage beruht auf der Untersuchung von 21 Patienten, die wegen eines Malignoms bestrahlt wurden und zwischen einigen Monaten und 5 Jahren nach der Bestrahlung kardiale Komplikationen bekamen.

In 19 Fällen handelte es sich um Perikardaffektionen, 5 Patienten erlagen dabei einer adhäsiven Perikarditis. Die Frequenz von Perikardaffektionen bei Bestrahlung von malignen Lymphomen gibt COHN mit 5,8 % an.

Beim hier beschriebenen Krankengut liegt die Häufigkeit von Perikardaffektionen mit 11,1 % (9 Patienten) etwas höher, obwohl diese Zahl auffallende Verbreiterungen des Herzdurchmessers und EKG mit Perikarditisverdacht noch nicht enthält (22 Patienten ≙23 %)

STEWART, COHN et al. (44) veröffentlichten ein Jahr später einen weiteren Bericht über 25 Patienten, die

wegen eines Malignoms im Brustbereich mit wenigstens 4 000 R Herddosis bestrahlt worden waren und einige Monate danach mit Perikarditiserkrankungen auffielen.
15 mal fanden die Autoren vorübergehend eine akute Perikarditis, teilweise mit nachfolgender Ergußbildung.
Bei 15 Patienten entwickelte sich eine chronisch konstriktive Perikarditis, teilweise zusammen mit Myo- und/oder Endokardfibrose. 5 Patienten erlagen dieser Komplikation.

Zum Nachweis des Zusammenhangs zwischen Bestrahlung und Perikardaffektion führten FAJARDO und STEWART (16) tierexperimentelle Untersuchungen an 145 jungen Kaninchen durch. Nach einer Einzeldosis von 2 000 R oder nach fraktionierter Bestrahlung mit 5 400 R in 12 Sitzungen über 28 Tage entwickelten die Tiere innerhalb von 6 - 48 Stunden eine akute Perikarditis.

Nach einer Latenz von 2 - 70 Tagen schloß sich als dritte Phase Perikarderguß, fortschreitende Perikardfibrose und diffuse Myokardfibrose bei 94 % der Kaninchen an.
50 % der Tiere verendeten an dieser Erkrankung.
Die Verfasser betonen die Identität der Spätschäden bei ihren Untersuchungen an Kaninchen und beim Menschen.

Weitere Berichte über Perikardaffektionen nach Bestrahlung im Mediastinalbereich mit ähnlichen Resultaten liegen von BLUMENFELD und THOMAS (6), HEMPELMANN (22), BRAND und KLEMM (7) (die Häufigkeit einer Perikardverschwartung wird von diesen Autoren mit 12 % angegeben), KOLAR (31), BERDJIS (3) und KAPLAN (28) vor.

In fast allen Arbeiten fällt einmal die hohe Zahl an vorübergehenden und nur kurzfristig zu beobachtenden Perikardaffektionen auf und zum anderen die sehr unterschiedliche Latenz zwischen Bestrahlung und Manifestation einer Störung.

Beide Beobachtungen lassen sich auch am untersuchten Patientengut bestätigen.

b) radiologisch

KANETAKE (27) wertet Veränderungen des transversalen Herzdurchmessers als beweisend für eine Strahlenschädigung des Herzens. Er beobachtete nach Mediastinalbestrahlungen bei einigen Patienten eine Zunahme des Herzdurchmessers und fand dabei abnorm erweiterte Räume zwischen Herz- und Lungenschatten im frontalen Angiokardiogramm.
Dieser Befund ist nach Ansicht des Autors beweisend für einen Perikarderguß.

PIERCE, HAFERMANN und KAGAN (36) publizierten einen Bericht über Herzdurchmesserveränderungen nach Bestrahlung. Ihren Untersuchungen lag die Beobachtung zugrunde, daß bei der Strahlentherapie von M. Hodgkin-Kranken in 6 - 7 % Perikarderkrankungen auftraten. Es fiel ihnen besonders auf, daß ein Teil dieser Patienten plötzlich nach einer unbestimmten Latenzzeit einen Perikarderguß bekam und daran verstarb; bei anderen Patienten dagegen waren während oder kurz nach der Bestrahlung radiologisch nachweisbare Perikardergüsse zu finden, die sich von selbst wieder restlos zurückbildeten.

Um diese Beobachtungen nachzuprüfen,verfolgten die Verfasser bei 87 Patienten in zweiwöchentlichen Kontrollen die Schwankungen der Herzbreite und fanden bei 22 Patienten zwischen 4 und 19 Monate nach der Bestrahlung eine Verbreiterung über 1,5 cm. Bei 14 Patienten war die Verbreiterung vorübergehend, bei 8 Patienten entwickelte sich eine chronisch konstriktive Perikarditis (histologischer Nachweis bei Sektion oder Perikardektomie).
Hieraus schließen die Autoren, daß eine Überwachung des transversalen Herzdurchmessers nach Bestrahlung erforderlich sei und daß eine Vergrößerung über 1,5 cm als empfindliches Zeichen für einen Perikarderguß gelte.

Unter diesem Aspekt ergibt sich für das vorliegende Krankengut eine Frequenz von 34,6 % vorübergehenden Perikardergüssen (36,5 % bei zytostatisch behandelten und 34,6 % für nur bestrahlte Patienten).

c) elektrokardiographisch

Zeichen einer akuten Perikarditis im EKG ohne nachweisbare Ergußbildung bzw. Herzverbreiterung sind selten beschrieben. VAETH und FEIGENBAUM (48) berichten 1961 von klinischen, radiologischen und elektrokardiographischen Untersuchungen bei 20 Patienten während und nach Mediastinalbestrahlung.
In 2 Fällen entstand unter der Bestrahlung eine elektrokardiographisch nachweisbare Perikarditis, die bei einem Patienten abklang, beim anderen bestehen blieb.

Auch STEWART, COHN et al. (44), COHN (12) und KOLAR (31) erwähnen ähnliche Befunde.

Anscheinend stellt das isolierte Auftrten von Perikarditissymptomen im EKG die flüchtigste Manifestation einer Perikardschädigung dar und kommt deshalb selten zur Beobachtung.

Auch bei den hier beobachteten Patienten wurde dieser Befund nur vier mal erhoben. Es fällt jedoch auf, daß 3 dieser Patienten zwischen 1 und 6 Monate nach der Diagnosestellung verstarben. Die Todesursache liegt wahrscheinlich nicht an einer Komplikation am Perikard, sondern am fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IV) und einem relativ hohen Lebensalter (58 - 62 Jahre); zwei Patienten waren überdies früher mit Herzverbreiterungen auffällig geworden.

Über unspezifische EKG-Alterationen liegen sehr unterschiedliche Angaben und Beurteilungen vor:

Nach den Untersuchungen von KUNATA (32) über EKG-Veränderungen nach einzeitiger, hochdosierter Bestrahlung stehen ST und T Veränderungen an erster Stelle und sollen den empfindlichsten Indikator für strahleninduzierte Herzschädigung darstellen.

BIRAN, HOCHMANN et al. (5) verfolgten die EKG-Befunde von 75 Patienten, die wegen eines Mammakarzinoms über Tangentialfelder und zusätzlich über supraklavikuläre, infraklavikuläre und axilläre Felder mit je 4 000 R Herddosis bestrahlt wurden. Sie fanden bei 5 Patienten EKG-Veränderungen, die zwischen 1 und 6 Monate nach der Bestrahlung auftraten und in ST und T Alterationen bestanden.
Die Verfasser halten diese Befunde für unbedeutend.

Im Gegensatz zu dieser Ansicht steht die Untersuchung von SATO (38) an 115 Patienten, die wegen Tumoren im Mediastinalbereich mit 4 000 - 7 000 R Herddosis bestrahlt wurden. Er fand elektrokardiographische Abweichungen in 60 % der Fälle, meist 1 - 2 Monate nach Bestrahlung.
Bei 40 % dieser Patienten wurden die Veränderungen klinisch manifest, bei den übrigen Patienten normalisierte sich das EKG wieder.

TAKAOKA (46, 47) beobachtete bei 80 % der im Mediastinalbereich bestrahlten Patienten während oder nach der Bestrahlung einen abnormen Erregungsablauf.
Nach seinen Untersuchungen sind früh auftretende Störungen funktioneller Natur, während Spätschäden organisch manifest sind.

BRAND und KLEMM (7) geben eine ähnliche Frequenz von EKG-Veränderungen an. Sie beschreiben -in abnehmender Häufigkeit- Sinustachykardie, ST-Veränderungen, T-Abflachungen und Extrasystolen. EKG-Veränderungen halten sie für den schwersten Grad einer Herzschädigung durch Bestrahlung.

Ähnliche Beobachtungen liegen von SCHÄFER (43), HARTWEG (21), BREZGER (8) und SPENGLER (43) vor.
KLEINERT (30) dagegen sieht EKG-Veränderungen nach Bestrahlung nicht als Myo- oder Perikardläsion an, sondern als Folge fibrotischer Veränderungen im Mediastinum.

Die Beurteilung von EKG-Veränderungen erwies sich auf Grund der uneinheitlichen Ansichten über strahleninduzierte EKG-Alterationen bei dem hier aufgeführten Patientengut als problematisch. Es fällt jedoch auf, daß alle EKG-Befunde mit Verdacht auf Perikarditis und 80 % der mehrmals auftretenden Veränderungen bei zytostatisch behandelten Patienten vorkommen.

B. Einfluß anderer Faktoren auf Vorkommen und Ausmaß von Strahlenschädigung

Eine Korrelation zwischen Höhe der Herddosis und Ausmaß der kardialen Schädigung, wie sie FAJARDO, STEWART et al. (16) und KAPLAN (28) bei ihren Patienten gefunden haben, ließ sich bei den besprochenen Fällen nicht nachweisen. Dieselbe Beobachtung machten BRAND und KLEMM (7).

Wahrscheinlich beruht das unterschiedliche Ergebnis für den Einfluß der Strahlendosis auf der vergleichsweise kleinen Anzahl von kontrollierten Patienten (81 Patienten im Gegensatz zu 553 Patienten bei STEWART) und auf dem relativen Übergewicht anderer Faktoren (s.u.).

Der Zusammenhang zwischen mehreren Bestrahlungsserien und gehäuftem Auftreten von Perikarderguß, wie ihn KAPLAN (28) und STEWART et al. (45) beschreiben, läßt sich wegen der geringen Zahl mehrfach bestrahlter Patienten (5) in den vorliegenden Untersuchungen ebenfalls statistisch nicht nachweisen, obgleich er auch zu sehen ist.
KAPLAN (28) gibt die Häufigkeit von Perikarditis nach Mehrfachbestrahlung mit 19,5 % aller Patienten an (gegenüber 4 % bei einer Bestrahlungsserie), STEWART (45) in einer späteren Publikation mit 40 % (gegenüber 6 % bei einer Serie).

Bei den hier nachuntersuchten Patienten wurde bei zweien (40 %) der mehrfach bestrahlten ein Perikarderguß beobachtet; zählt man die Herzverbreiterungen über 1,5 cm dazu, so zeigen sogar 80 % der mehrfach bestrahlten Patienten einen Perikarderguß.

Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Anfälligkeit für Strahlenschäden wurde von keinem Autor festgestellt. Entscheidender als das Lebensalter sind sicher der allgemeine Gesundheitszustand, eventuelle latente oder manifeste Begleiterkrankungen, die allergische Reaktionslage und metabolische oder endokrine Störungen (vgl. BERDJIS (3)).

Über auffallend häufige Perikardaffektionen bei Befall mediastinaler Lymphknoten, wie es den eigenen Beobachtungen entspricht, berichten auch KAPLAN et al. (28) und PIERCE et al. (36).

Nach KAGAN (26) ist das Risiko eines Perikardergusses bei Mediastinalbefall 4 mal höher. PIERCE (36) fand von 22 Patienten mit strahlenbedingtem Perikarderguß bei 77 % einen Befall mediastinaler Lymphknoten (eigene Beobachtung 57 %).

Eine toxische Wirkung der zur Kombinations- und Erhaltungstherapie eingesetzten Zytostatika Procarbazin (Natulan^{R}), Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), Vincristin, Vinblastin (Velbe^{R}) und Prednison auf das Herz, wie sie etwa von Adriamycin (37) nachgewiesen wurde, ist bisher nicht bekannt geworden.

Kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Perikardreaktionen findet sich bei zum Teil sehr ausführlicher Besprechung der Nebenwirkungen in den Publikationen über Bestrahlung und Chemotherapie des M. Hodgkin von BETHELL (4), HOPPE (24) CARBONE (9), GOCIN (19), KARNOFSKY (29), DEVITA (15), JOHNSON (25), COOPER 613), MOORE 634) und FREY (18).

Nach CASTELLINO et al. (10) können jedoch Kortikosteroide eine plötzliche Perikarditis und/oder Strahlenpneumonitis auslösen, wenn sie abrupt abgesetzt werden.
Der Autor beobachtete diese Reaktion an 7 Patienten, bei denen zwischen 3 Monaten und 6 Jahren nach Bestrahlung eine Kombinationstherapie durchgeführt wurde.

Entsprechende Reaktionen an Pleura und Lunge nach abrupter Beendigung einer Steroidtherapie erwähnt auch KAPLAN (28).

Dieser pathogenetische Mechanismus spielt bis auf einen Fall für die hier beobachteten Perikardaffektionen keine Rolle, da Kortikoide nie abrupt abgesetzt wurden.

Einen gewissen Einfluß auf die Strahlenwirkung im Sinne von "radiation modifiers" (BERDJIS (3)) scheinen die Zytostatika dennoch auszuüben.

Er ist ableitbar aus häufigerem Auftreten von EKG-Veränderungen mit Perikarditisverdacht bei zytostatisch behandelten Patienten, aus der signifikant höheren Zahl zytostatisch behandelter Patienten mit Nebenwirkungen,und daraus, daß die Manifestation der beschriebenen Schäden oft durch Zytostatikagabe ausgelöst wird.

Außerdem spricht für den Einfluß der Zytostatika die Beobachtung, daß Patienten, die vor der Mediastinalbestrahlung chemotherapeutisch behandelt wurden, häufiger mit Herzverbreiterung auf die Bestrahlung reagierten, als nicht vorbehandelte Patienten.

Zusammenfassend kann aus den besprochenen Ergebnissen der Schluß gezogen werden, daß das Auftreten von manifesten Strahlenschäden an Herz und Perikard von zusätzlichen Noxen, zu deren wichtigsten die Zytostatikatherapie zu rechnen ist, beeinflußt wird.

Der unterschiedliche Zeitpunkt der Manifestationen und das verschiedene Ausmaß der Schäden werden wahrscheinlich durch eine Summation von eventuell vorhandenen präexistenten Schädigungen und während und nach der Bestrahlung auftretenden Noxen bestimmt. (vgl. BRAND, TAKAOKA, BERDJIS).

Um die hier teils signifikant, teils in Andeutungen vorhandenen Hinweise auf die Rolle von Zytostatika auf die Manifestation von Strahlenschäden nach Mediastinalbestrahlung deutlicher abzuklären, ist eine gezielte Studie mit sehr viel größerem Krankengut erforderlich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In einer katamnestischen Untersuchung an 83 Patienten, die zwischen 1969 und 1975 wegen einer Lymphogranulomatose (63 Patienten) oder wegen eines Mediastinaltumors im Bereich des Mediastinums bestrahlt wurden und von denen 41 zusätzlich zur Bestrahlung zytostatisch behandelt wurden, wird versucht, den Einfluß der Zytostatika auf die Manifestation von Nebenwirkungen der Mediastinalbestrahlung -besonders auf eine Perikardaffektion- zu überprüfen.

Kontrolliert wurden vor, während und nach der Bestrahlung der transversale Durchmesser des Herzens im Röntgenbild, der Herz-Thorax-Quotient, das EKG und der klinische Verlauf.

Die statistische Auswertung ergab kein signifikant häufigeres Auftreten der ausgewerteten Nebenwirkungen bei den zusätzlich zur Bestrahlung zytostatisch behandelten Patienten.

Der Einfluß der Zytostatika als "radiation modifiers" zeigt sich jedoch unter anderem darin, daß unter den zusätzlich zytostatisch behandelten mehr Patienten einen Therapieschaden davontrugen, als bei den nur bestrahlten; auch kamen EKG-Veränderungen signifikant häufiger bei zusätzlich zytostatisch behandelten Patienten vor.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARTSCH R., WACHNER S.: Herzgefäßschädigung und ihre Prophylaxe bei protrahiert-fraktioniert bestrahlten Tumoren der oberen Luft- und Speisewege. Klin. Wschr. 21,:743 (1973)

2. BECK A., HIRSCH W.: Röntgen-Strahlentherapie in der Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten. Med Kl. 31 (1916)

3. BERDJIS C.,C.: Pathology Of Irradiation.- The Cardiovascular System. Baltimore, William & Wilkins Comp. (1971)

4. BETHELL F.,H., ANDREWS G.,A.: Treatment Of Hodgkin's Disease With Roentgen Irradiation And Nitrogen Mustards. Amer. J. Roentgenol. 64,:61-73 (1950)

5. BIRAN S., HOCHMANN A. and STERN S.: Therapeutic Irradiation Of the Chest And Electrocardiographic Changes. Clin. Radiol. 20,:433 (1969)

6. BLUMENFELD H. and THOMAS S.,F.: Chronic Massive Pericardial Effusion Following Roentgen Therapy For Carcinoma Of the Breast. Radiology 44,:335 (1945)

7. BRAND E., Klemm J.: Schädigung des Herzens durch Tumorbestrahlung im Thoraxbereich. Strahlentherapie 139,:410-417 (1970)

8. BREZGER M., BREZGER U.: Serumenzyme und Elektrokardiogramme unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen im Thoraxbereich. Diss. Tübingen, 1967

9. CARBONE P.,P. and SPURR C.: Management Of Patients With Malignant Lymphoma: A Comparative Study With Cyclophosphamide And Vinca Alkaloids. Cancer Research 28,:811-822 (1968)

10. CASTELLINO R., GLATSTEIN E., TURBOW M.M., ROSENBERG S., KAPLAN S.E.: Latent Radiation Injury Of Lungs Or Heart Activated By Steroid Withdrawl. Ann Int. Med. 80,:539-599 (1974)

11. CAVALLI-SFORZA L.: Biometrie. Stuttgart, Fischer Verlag (1971)

12. COHN K.C.: Radiation Induced Heart Disease. Med. News 215,:5 (1966)

13. COOPER I.A., RANA C.: Combination Chemotherapy (MOPP) In the Management Of Advanced Hodgkin's Disease. Med.J.Aust. 59,I,:41-49 (1972)

14. COUTARD, LAVEDAN: Klinische Veränderungen nach Röntgenbestrahlung im Thoraxbereich. C.v.Soc.Biol. 86,:666 (1922)

15. DEVITA V., SERPICK A.A.: Combination Chemotherapy In the Treatment Of Advanced Hodgkin's Disease. Ann. Int. Med. 73,:881-895 (1970)

16. FAJARDO L.F. and STEWART R.: Experimental Radiation Induced Heart Disease. Amer. J. Path. 59, :229-315 (1970)

17. FAUST H.: Nachgewiesene schwere Schädigung des Perikards nach Röntgentiefenbestrahlung der Präkardialgegend. Strahlentherapie 42, :749 (1932)

18. FREI E. and LUCES J.K.: Combination Chemotherapy In Advanced Hodgkin's Desease. Ann.Int. Med. 79,:376-382 (1973)

19. GOCIN M. and SERBAM-PARACE: Cytostatic Therapy In Advanced Stages Of Hodgkin's Disease. Rev. roum. Méd. interne 7,:343-352 (1970)

20. GROEDEL F.M.: Die Röntgenuntersuchung des Herzens. Münch. med. Wschr. 1915,:1781

21. HARTWEG H.: Über Komplikationen von seiten des Herzens und Kreislaufs bei Bestrahlung des Thorax. Strahlentherapie, Sonderband 46,2,: 108-115 (1968)

22. HEMPELMANN L.H., LISCO H. and OFFFMANN J.G.: The Acute Radiation Syndrome: A Study Of Nine Cases And A Review Of the Problem. Ann. Int. Med. 36,: 279 (1952)

23. HODGES J.J.: Estimation Of Transverse Cardial Diameter In Man. Arch. Int. Med. 37,:707-714 (1926)

24. HOPPE K.: Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie bei M. Hodgkin. Auswertung des Krankengutes von 110 Patienten der Jahre 1959-1964. Radiobiol. Radiother. 12,:45-52 (1971)

25. JOHNSON R.E. and BRACE C.: Radiation Response Of Hodgkin's Disease Recurrent After Chemotherapy. Cancer 19,:368-370 (1966)

26. KAGAN A.R., HAFERMANN M., HAMILTON M., PIERCE R., MORTON D. and JOHNSON R.: Ätiologie, Diagnose und Behandlung des Perikardergußes nach Bestrahlung. Radiol.clin.41,:171-182 (1972)

27. KANETAKE I.: Reaction Of the Heart To Therapeutic Irradiation With Special Reference To Radiation Pericarditis. Nippon Acta radiol. 20,: 2702-2722 (1961) (jap. mit englischer Zusammenfassung)

28. KAPLAN H.S.: Hodgkin's Disease. Cambridge, Harvard University Press, (1972)

29. KARNOFSKY D.A.: Chemotherapy Of Hodgkin's Disease. Cancer 19,:371-384 (1970)

30. KLEINERT H. und KUTTIG H.: Elektrokardiographische Untersuchungen während der Kobalt-60-Teletherapie der Herzgegend. Strahlentherapie 134,:339-349 (1967)

31. KOLAR J.: Strahlenfolgen an Herz und großen Gefäßen. Med.Klinik 66,:661-668 (1971)

32. KUNATA N.: Study On the Biological Effect Of X-Ray Irradiation On the Heart. III. On the ECG-Change In X-Ray Therapy. Jap. Circulat. J. 25,:789-790 (1961)

33. LUDWIG H.: Röntgenologische Beurteilung der Herzgröße. Fortschr. Röntgenstr. 54,:1-52 (1936)

34. MOORE M.R. and BULL J.M.: Sequential Radiotherapy And Chemotherapy In the Treatment Of Hodgkin's Disease. Ann.Int. Med. 77,:1-9 (1972)

35. MUSHOFF K.: Grundlagen der Strahlentherapie des M. Hodgkin. Z. Krebsforschung 78,:162 (1972)

36. PIERCE R.H., HAFERMANN M.D. and KAGAN A.R.: Changes In the Transverse Cardiac Diameter Following Mediastinal Irradiation For Hodgkin's Disease. Radiology 93,:619-624 (1969)

37. RINEHART J.J. and LEWIS R.P.: Adriamycin Cardiotoxicity In Man. Ann. Int. Med. 81,:475-479 (1974)

38. SATO S., TOMITA K. und KITAGAWA L.: Strahlenbedingte Herzveränderungen, EKG-Befunde. Nippon Acta radiol. 31,: 859-864 (1971)

39. SCHÄFER A.: Veränderungen an Herz und Kreislauf bei Röntgenbestrahlung des Thorax. Diss. Tübingen, 1959

40. SCHLOMKA G. und DAUM H.: Über die Spontanschwankungen der Herzgröße bei Gesunden. Fortschr. Röntgenstr. 55,: 558-569 (1937)

41. SCHLOMKA G.: Über die physiologischen Schwankungen der Herzgröße. Arch. Kreislaufforschung I, : 384-404 (1937)

42. SCHWEIZER E.: Über spezifische Röntgenschädigung des Herzmuskels. Strahlenther. 18,:812 (1924)

43. SPENGLER F.: Herzschäden durch Nachbestrahlung bei mammaamputierten Frauen. Münch. med. Wschr. 113,1,:26-27 (1971)

44. STEWART R. and COHN K.: Radiation Induced Heart Disease. Radiology 89,:302-310 (1967)

45. STEWART R. and FAJARDO L.F.: Dose Response In Human And Experimental Radiation Induced Heart Disease. Radiology 99,:403-408 (1971)

46. TAKAOKA A.: Electrocardiographic Study On Cardiac Damage Following Irradiation Of Canine Hearts. Radiol. Clin. Biol. 38,:182 (1969)

47. TAKAOKA A. and KANEDA H.: An Electrocardiographic Study On Cardiac Damage Secondary To Radiotherapy Of Malignant Intrathoracic Tumors. Radiol. Clin.Biol. 37,:1 (1963)

48. VAETH J.M. and FEIGENBAUM L.Z.: Wirkung intensiver Bestrahlung auf das menschliche Herz. Radiology 76,:755-762 (1961)

49. WILMANNS W., WILMS K., KOOS TH.: Langzeitremissionen bei fortgeschrittenen Stadien der Lymphogranulomatose nach kombinierter Chemotherapie mit einem modifizierten De-Vita-Schema. Blut, Sonderband, im Druck.

50. WILMS K.: Richtlinien für die Diagnostik und Therapie der Lymphogranulomatose
Onkologischer Arbeitskreis Tübingen (1975)

Herrn Prof. Dr. Heilmann danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. Brezger, Prof.Dr. Jeschke und Priv.Doz. Dr. Wilms bin ich für wertvolle Gespräche im Verlauf der Arbeit dankbar.

Lebenslauf

Am 14.Juli 1950 wurde ich, Sibylle Müller-Schwefe, geb. Knaps als Tochter des Dr.med. Hermann Knaps und der Elisabeth Knaps geb. Hauser in Isny/Allgäu geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Tübingen, anschließend das humanistische Uhland-Gymnasium in Tübingen bis zum Abitur (1969).

Im Sommersemester 1970 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit dem Studium der Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich 1973, das medizinische Staatsexamen am 20.12.1976.